

学位授与番号	甲第 1595 号
学位授与年月日	平成 15 年 6 月 30 日
氏 名	今 野 哲 雄
学位論文題目	A Novel Missense Mutation in the Myosin Binding Protein-C Gene is Responsible for Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Dysfunction and Dilation in Elderly Patients (高齢肥大型心筋症患者の左室収縮不全と左室拡張に関する心筋ミオシン結合蛋白 C 遺伝子変異)
論文審査委員	主 査 教 授 中 尾 眞 二 副 査 教 授 渡 邊 剛 教 授 山 本 博

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

肥大型心筋症 (HCM) は、左室の肥厚に伴う心筋コンプライアンスの低下を病態とする疾患である。一方、拡張型心筋症 (DCM) は左室の拡張と収縮障害を病態とする疾患である。HCM の原因遺伝子として約 10 種類のサルコメア遺伝子が報告されているが、最近一部のサルコメア遺伝子が HCM のみならず、DCM の原因遺伝子でもあることが報告された。心筋ミオシン結合蛋白 C (MyBP-C) 遺伝子はサルコメア遺伝子の一つであり、HCM の原因遺伝子として報告されているが、DCM の原因遺伝子としては報告されていない。本研究では、MyBP-C 遺伝子の変異型と臨床病型との関係を明らかにするために、HCM および DCM 症例において MyBP-C 遺伝子変異を検索した。対象は HCM 発端者 250 例とその家系、および DCM 発端者 90 例とその家系である。患者末梢血白血球より高分子 DNA を抽出し、PCR 一本鎖構成体多型法および直接塩基配列決定法により遺伝子変異を同定した。認められた遺伝子変異の存在は PCR 制限酵素切断多型法により確認した。

得られた成績は以下のように要約される。

1. HCM 発端者 250 例における検討で、6 例において、これまでに報告のない R820Q 遺伝子変異を見いだした。
2. DCM 発端者 90 例における検討でも、1 例において R820Q 遺伝子変異を見いだした。
3. 家系調査により 17 例の保因者を同定した。心電図による疾患浸透率は、50 歳以上では 100%、50 歳未満では 50%であった。心エコーによる疾患浸透率は、50 歳以上では 70%、50 歳未満では 40%であった。突然死は 8 家系中 1 家系の 2 例で認められた。
4. 70 歳以上の高齢保因者では、5 例中 2 例で左室の拡張と収縮障害が認められた。うち一例は R820Q 遺伝子変異同定前には DCM と診断されていたが、同一変異は HCM 患者で高頻度に認められたことから、本例は DCM ではなく拡張相肥大型心筋症と考えられた。
5. R820Q 遺伝子変異はアミノ酸の荷電変化を伴うため、これによって MyBP-C 蛋白の構造変化が起こり、その結果 HCM の拡張相への移行を促している可能性が示唆された。

以上本研究は、臨床的に DCM と診断された症例の中に、拡張相へ移行した HCM 症例が含まれている可能性を分子遺伝学的に明らかにしたものであり、心筋症の病態診断において新しい知見をもたらした価値のある研究と評価された。